Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Untersuchungen über den azetylcholinantagonistischen Effekt von Glukokortikoidestern

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Manfred Schepp 1962
Aalen/Württ.

1963 № 143

Dekan: Prof. Dr. A. Windorfer

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 10. August 1962

Sonderabdruck aus

ALLERGIE *und* ASTHMA

Organ der deutschen Gesellschaften für Allergieforschung und des Deutschen Forschungsrates für Allergiefragen

JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Band 9 **April 1963** **Heft 2**

Untersuchungen über den azetylcholinantagonistischen Effekt von Glukokortikoidestern

Von L. ZICHA, F. SCHEIFFARTH, M. SCHEPP, D. BERGNER und K. METZLER

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Mit 4 Abbildungen

In Ergänzung zur Prüfung des Histamin- und Serotoninantagonismus einer Reihe von Substanzen haben wir, um das Wirkungsspektrum der Methodik zu erweitern, vor kurzem auch das Azetylcholinasthma am Meerschweinchen zu einem entsprechenden Testverfahren ausgearbeitet (54). Mit Hilfe dieser Methode war es möglich geworden, Eintritt, Maximum und Dauer der Effekte verschiedener Verbindungen zu überprüfen und außerdem Wirkungsunterschiede festzustellen.

Im Rahmen der vorliegenden Versuchsserie sollte nun festgestellt werden, ob verschiedene Glukokortikoidester sowie Antiphlogistika vom Typ des Phenylbutazon und seines Metaboliten I, neben den bereits nachgewiesenen Histamin- und Serotoninhemmeffekten, auch antagonistische Wirkungen gegenüber Azetylcholin am Bronchialbaum besitzen. Wir haben hierbei nur Substanzen getestet, die wir bereits früher am Histamin- und Serotoninasthma geprüft hatten. Die Ergebnisse der Histamin-, Serotonin- und Azetylcholinasthmaversuche sollten schließlich gegenübergestellt und kritisch beleuchtet werden.

Methodik

Für jeden Test wurden 12 bis 18 Tiere verwendet, wobei nach Bestimmung der Ausgangswerte Gruppen mit gleichen Inhalationszeiten zusammengestellt wurden. Zur Inhalation verwendeten wir eine 5 ‰ ige wäßrige Azetylcholinlösung, da sich diese Konzentration in Vorversuchen (54) als optimal erwiesen hatte. Nach Applikation der Testsubstanzen[1]) wurden die Inhalationszeiten in Abständen von 1, 3, 6 und 24 Stunden, sowie später in täglichen Abständen kontrolliert.

Nähere Einzelheiten der Methode siehe bei 54.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach den üblichen statistischen Methoden. Signifikanz wurde für ein $P < 0{,}05$ angenommen.

Schließlich verglichen wir die mit Hilfe des Azetylcholinasthmatestes gewonnenen Resultate mit denen nach Histamin- und Serotonininhalation bei der gleichen Spezies (Methode und Ergebnisse bei 37, 49, 50, 51; vergleiche auch 15, 15a, 16).

Chemische Formeln, Firmennamen, Dosen und Applikationsweisen der getesteten Substanzen sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Ergebnisse

Das 6-α-Methylprednisolonazetat hatte in einer Dosierung von 100 mg/kg Tier einen Azetylcholinantagonismus, der sich, wenn auch nicht signifikant, bereits nach einer Stunde abzeichnete. Das Maximum der Wirkung fand sich nach sechs Stunden und die Wirkungsdauer betrug zwei bis drei Tage, wobei die Ausgangswerte am vierten Tage erreicht wurden (s. Abb. 1).

Dexamethason-Na-phosphat bewirkte bei einer Dosierung von 10 mg/kg Tier einen maximalen Effekt bereits nach drei Stunden. Nach sechs Stunden hatte die

[1]) Wir danken den Firmen: Ciba AG, Wehr/Baden, Geigy AG, Basel, Hoechst AG, Frankfurt-Hoechst, Merck AG, Darmstadt, Organon GmbH, Oss/Holland, Schering AG, Berlin sowie Trommsdorff, Aachen, für die freundliche Überlassung der Testsubstanzen.

Tabelle I

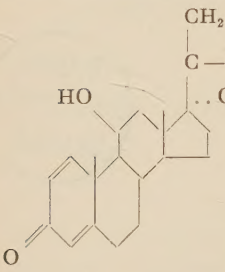
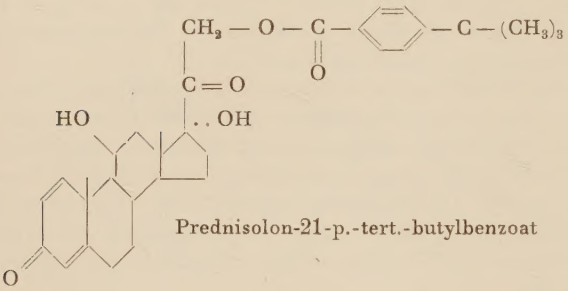
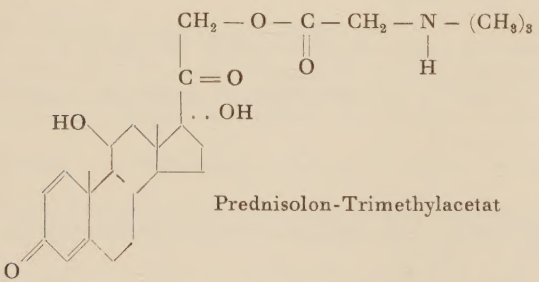
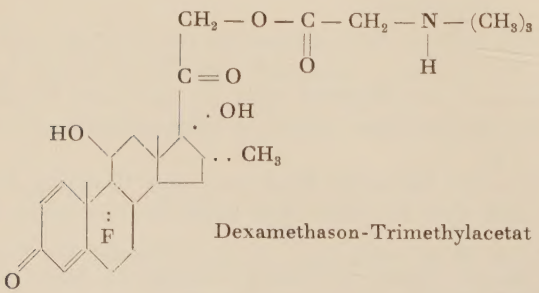
Substanz	Handelsname	Dosis i. p. (mg/kg Körpergewicht)
 Prednisolon-Na-Hemisuccinat	Solu-Decortin H (Merck AG., Darmstadt)	80
 Prednisolon-21-p.-tert.-butylbenzoat	Reinsubstanz (Merck AG., Darmstadt)	100
 Prednisolon-Trimethylacetat	Ultracortenol (Ciba AG. Wehr/Baden)	100
 Dexamethason-Trimethylacetat	Millicorten TMA (Ciba AG. Wehr/Baden)	7

Tabelle I (Forts.)

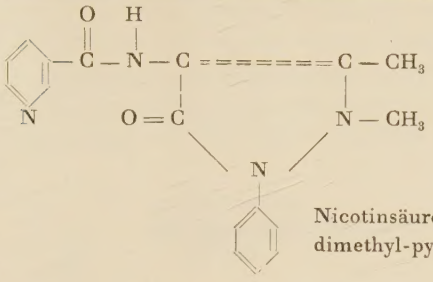
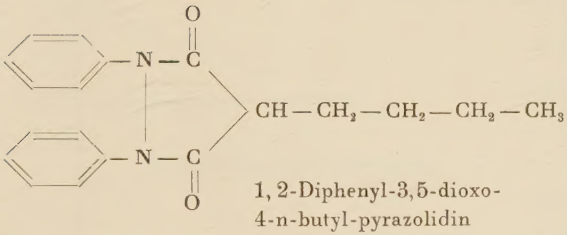
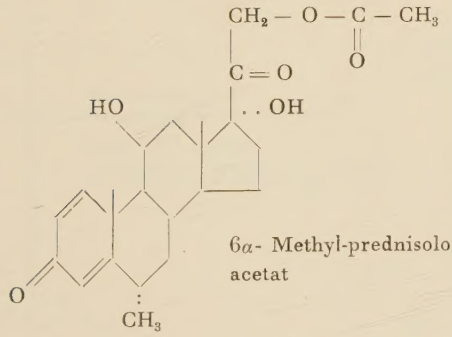
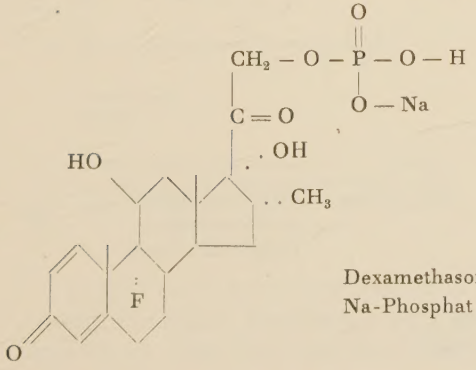
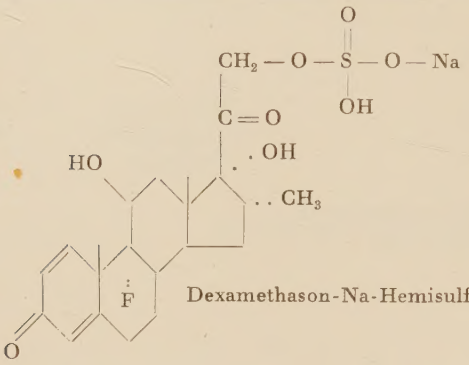
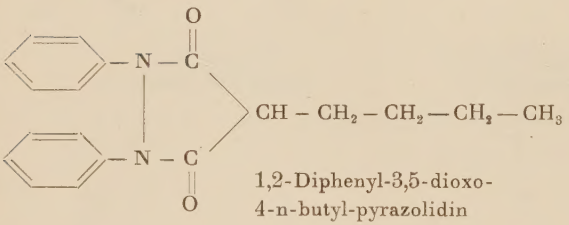
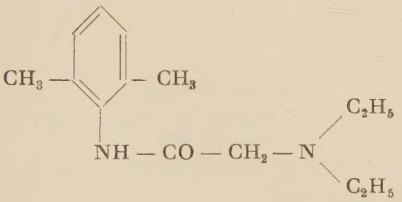
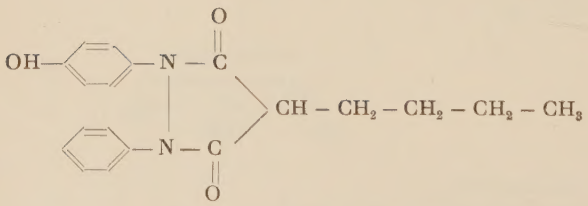
Substanz	Handelsname	Dosis i. p. (mg/kg Körpergewicht
 Nicotinsäure-amidophenyl-dimethyl-pyrazolon	Nicopyron (Trommsdorff, Aachen)	30
 1, 2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin	Butazolidin (Geigy AG., Basel)	30
 6α- Methyl-prednisolon-acetat	Urbason-Kristall-suspension (Hoechst AG. Frankfurt-Hoechst)	100
 Dexamethason-Na-Phosphat	Fortecortin-Monoampullen (Merck AG., Darmstadt)	10

Tabelle I (Forts.)

Substanz	Handelsname	Dosis i. p. (mg/kg Körpergewicht)
 Dexamethason-Na-Hemisulfat	Dexascheroson (Schering AG. Berlin)	10
 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin	Butazolidin mit Xylocain (Geigy AG., Basel)	30
 Diäthylamino-aceto 2,6-xylidid		
 1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl) -3,5-dioxo-4-n-hutyl-pyrazolidin	Oxyphenbutazon (Tanderil) (Geigy AG., Basel)	30

Wirkung bereits etwas nachgelassen und nach 24 Stunden fanden sich die gleichen Inhalationswerte wie vor Beginn des Testes. Die gleiche Substanz als Fortecortin-Kristallsuspension appliziert, zeigte ihr Wirkungsmaximum dagegen erst nach sechs Stunden und die Wirkungsdauer hielt drei bis vier Tage an (s. Abb. 1).

Dexamethason-Na-hemisulfat führte in einer Dosierung von 10 mg/kg zu einem Anstieg der Inhalationszeiten bereits nach sechs Stunden, von einem Ausgangswert von 32,7 auf 43,8 sec. Am vierten Tage wurden die Ausgangswerte wieder erreicht.

Prednisolon-Na-hemisuccinat in Dosen von 80 mg/kg Tier hatte einen signifikanten Wirkungseffekt nach sechs Stunden. Die azetylcholinantagonistischen Wirkungen sanken kontinuierlich bis zum sechsten Tage ab (s. Abb. 2).

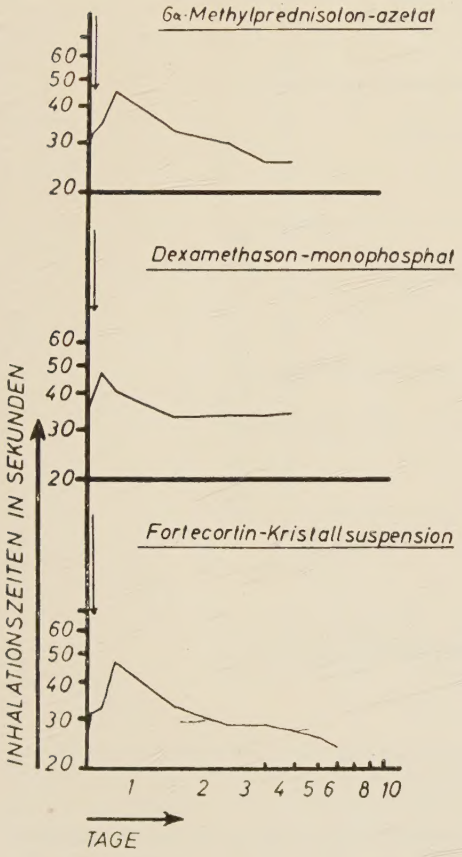


Abb. 1. Der Einfluß einer einmaligen i. p. Applikation von 100 mg/kg 6α-Methylprednisolonacetat, von 10 mg/kg Dexamethason-Naphosphat und von 10 mg/kg Fortecortin-Kristallsuspension.

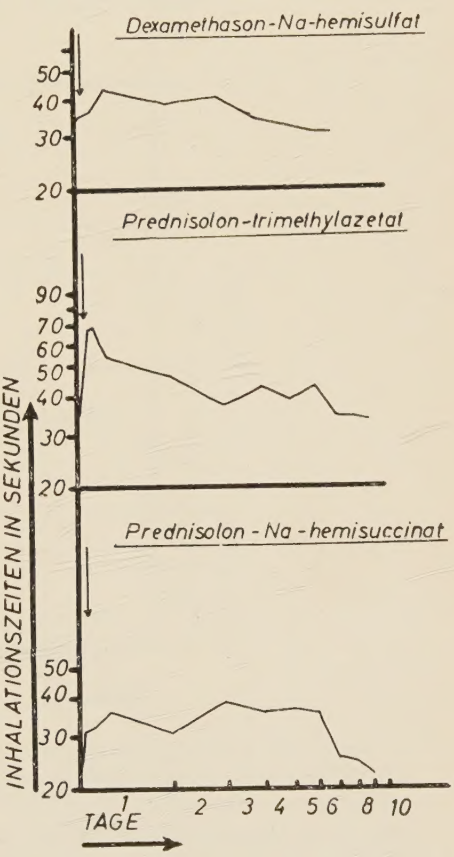


Abb. 2. Einfluß einer einmaligen i. p. Injektion von 10 mg/kg Dexamethason-Na-hemisulfat, von 100 mg/kg Prednisolon-Trimethylacetat und von 80 mg/kg Prednisolon-Na-hemisuccinat.

Prednisolon-21-p-tert.butylbenzoat in einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht führte nach drei Stunden zu einer Zunahme der Inhalationszeiten von 37,9 auf 44,6 sec. Das Maximum der Effekte trat zwischen dem 10. und 16. Tage ein,

wobei die Mittelwerte der Inhalationszeiten bis zu 56,7 sec angestiegen waren. Die Wirkungsdauer betrug 21 Tage, eine Signifikanz ließ sich allerdings nur für den Maximalwert am 16. Tage errechnen (s. Abb. 3).

Die Injektion von 100 mg/kg Tier des Prednisolon-Trimethylazetat hatte innerhalb einer Stunde einen signifikanten Anstieg der Azetylcholininhalationszeiten zur Folge, wobei die Mittelwerte von 35 sec auf 65,4 sec zugenommen hatten. Die Dauer der signifikanten Wirkung betrug 24 Stunden (s. Abb. 2).

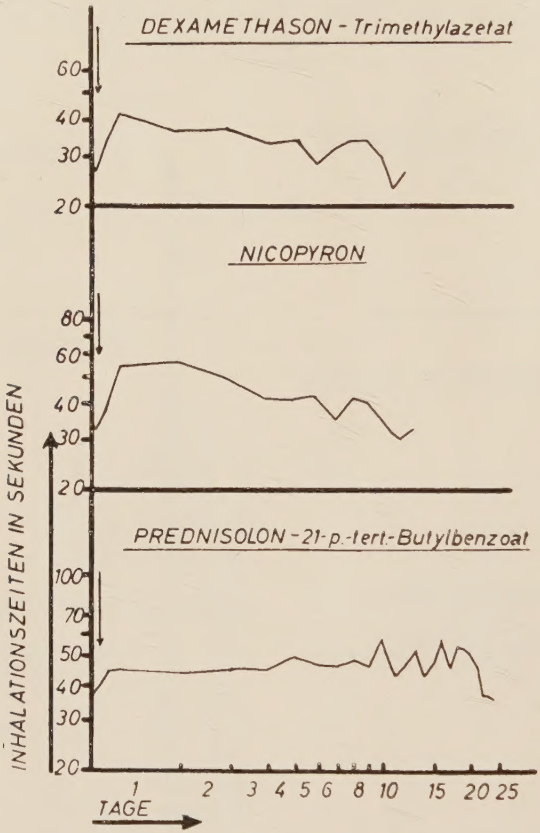


Abb. 3. Der Einfluß einer einmaligen i. p. Applikation von 7 mg/kg Dexamethason-Trimethylacetat, von 30 mg/kg Nicopyron und 100 mg/kg Prednisolon-21-p-tert-butylbenzoat.

Die i. p. Applikation von 7 mg Deaxmethason-Trimethylazetat/kg Körpergewicht führte zu azetylcholinantagonistischen Effekten mit einem Maximum nach sechs Stunden und einer Wirkungsdauer von zehn Tagen; danach wurden die gleichen Mittelwerte wie vor Versuchsbeginn gemessen (s. Abb. 3).

30 mg Nikotinsäureamidophenyldimethylpyrazolon/kg Körpergewicht ergaben einen signifikanten Wirkungseintritt nach sechs Stunden. Die Wirkungsdauer betrug drei Tage (s. Abb. 3).

Während Phenylbutazon mit und ohne Zusatz von Xylokain in Dosen von 30 mg/kg Tier zu keiner Hemmung gegenüber Azetylcholin führte, zeigte sich

nach der gleichen Dosierung von Tanderil (Metabolit I) ein signifikanter Azetylcholinantagonismus zwischen dem zehnten und zwölften Tage nach i.p. Injektion (s. Abb. 4).

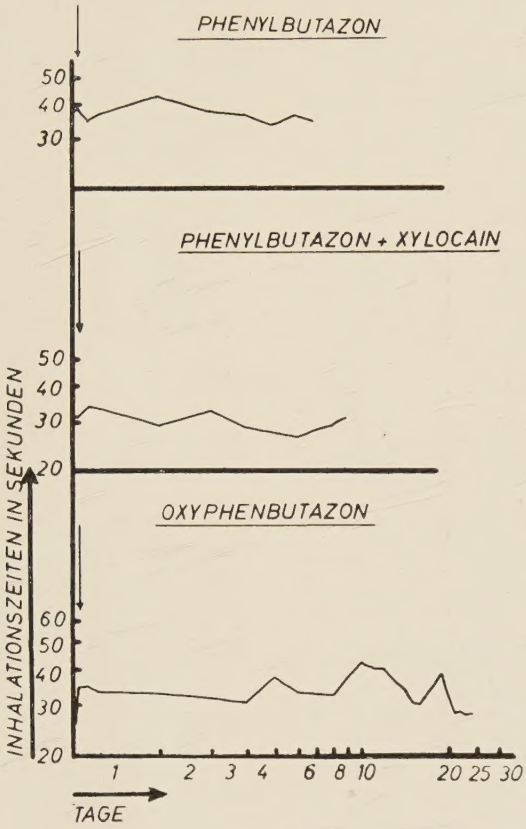


Abb. 4. Einfluß einer einmaligen i. p. Injektion von 30 mg/kg Phenylbutazon mit Xylokain und ohne Xylokain sowie von 30 mg/kg Oxyphenbutazon.

Diskussion

Neben den histamin- und serotoninantagonistischen Effekten besitzen Glukokortikoide, wie aus unseren Untersuchungsergebnissen hervorgeht, auch azetylcholinhemmende Wirkungen am Bronchialbaum. Hierbei verhalten sich die geprüften Glukokortikoidester beim Azetylcholinasthma ähnlich wie bei den Histamin- und Serotoninasthmaversuchen (49, 53). Die Wirkungsintensität der Glukokortikoide gegenüber Azetylcholin ist jedoch wesentlich geringer als gegenüber den beiden genannten biogenen Aminen. Bei den meisten getesteten Prednisolon- und Dexamethasonestern fand sich ein signifikanter Hemmeffekt gegenüber Azetylcholin lediglich kurzfristig im Maximum der Wirkung. Das Na-hemisulfat des Dexamethason zeigte auch gegenüber Azetylcholin einen protahierten Wirkungsablauf wie gegenüber Histamin und Seroton. Ähnlich verhielt sich auch die Fortecortin-Kristallsuspension und das Azetat des 6α-Methylprednisolon. Wodurch der gegenüber den Histamin-

Tabelle II
6α – Methyl – prednisolon – acetat
100 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Azetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	25,9	11	—
1 Std.	31,8	11	—
3 Std.	34,5	11	—
6 Std.	44,1	11	0,01
2. Tag	32,7	11	—
3. Tag	29,5	11	—
4. Tag	25,4	11	—
5. Tag	25,4	11	—

Tabelle III
Dexamethason – Na – phosphat
10 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Azetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	34,2	12	—
1 Std.	36,7	12	—
3 Std.	47,1	12	0,02
6 Std.	40,4	12	—
2. Tag	32,9	12	—
3. Tag	33,3	12	—
4. Tag	33,3	12	—
5. Tag	34,2	12	—

Tabelle IV
Dexamethason – diäthylaminoacetat
Kristallsuspension
10 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Azetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	25,9	11	—
1 Std.	31,4	11	—
3 Std.	32,3	11	—
6 Std.	46,8	11	0,01
2. Tag	32,7	11	—
3. Tag	28,2	11	—
4. Tag	28,2	11	—
5. Tag	26,8	11	—
6. Tag	25,4	11	—
7. Tag	23,6	11	—

Tabelle V
Dexamethason – Na – hemisulfat
10 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Azetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	32,7	13	—
1 Std.	35,0	13	—
3 Std.	36,6	13	—
6 Std.	43,8	13	—
2. Tag	38,5	13	—
3. Tag	40,4	12	—
4. Tag	34,2	12	—
5. Tag	32,9	12	—
6. Tag	31,3	12	—
7. Tag	30,8	12	—

und Serotonintesten verlängerte Azetylcholinantagonismus der Prednisolon-Nahemisuccinats zu erklären ist, wird zur Zeit noch geprüft. Dagegen waren die typischen Depotester, wie z. B. das Trimethylazetat, bei gleichem Wirkungseintritt viel kürzer wirksam als im Histamin- und Serotoninasthmaversuch. Beim tert. Butylbenzoat des Prednisolon fand sich eine etwas abweichende Pharmakodynamik im Azetylcholintest; während diese Substanz im Histamin- und Serotoninasthma einen Sofort-effekt gezeigt hatte, ist dieser im Azetylcholinasthmaversuch zwar auch vorhanden, aber viel geringer ausgeprägt. Außerdem zeichnet sich bei Kontrollen über einen längeren Zeitabschnitt eine gewisse Depotwirkung ab, die etwa bis zu 20 Tagen anhält. Da bei den Testungen gegenüber Histamin und Serotonin der Versuch nach

Tabelle VI
Prednisolon – trimethylacetat
100 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Acetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	35,0	13	—
1 Std.	65,4	13	0,02
3 Std.	68,8	13	0,01
6 Std.	54,6	13	0,01
2. Tag	47,3	13	—
3. Tag	37,7	13	—
4. Tag	43,1	13	—
5. Tag	38,8	13	—
6. Tag	43,5	13	—
7. Tag	34,2	13	—
8. Tag	34,2	13	—
9. Tag	33,5	13	—

Tabelle VII
Prednisolon – Na-hemi succinat
80 mg kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Acetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	23,3	9	—
1 Std.	31,0	9	—
3 Std.	32,2	9	—
6 Std.	36,1	9	0,05
2. Tag	30,5	9	—
3. Tag	38,3	9	0,05
4. Tag	35,5	9	—
5. Tag	36,1	9	0,05
6. Tag	35,5	9	—
7. Tag	25,0	9	—
8. Tag	24,4	9	—
9. Tag	22,2	9	—

Tabelle VIII
Dexamethason – trimethylacetat
7 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Acetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	27,5	12	—
1 Std.	26,6	12	—
3 Std.	33,3	12	—
6 Std.	42,1	12	—
2. Tag	36,7	12	—
3. Tag	36,3	12	—
4. Tag	32,9	12	—
5. Tag	33,7	12	—
6. Tag	27,9	12	—
7. Tag	31,7	12	—
8. Tag	33,3	12	—
9. Tag	33,7	12	—
10. Tag	29,6	12	—
11. Tag	22,9	12	—
12. Tag	25,8	12	—

Tabelle IX
Nikotinsäureamidophenyldimethyl-pyrazolon
30 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Acetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	35,0	13	—
1 Std.	33,1	13	—
3 Std.	38,1	13	—
6 Std.	54,2	13	0,05
2. Tag	56,2	13	0,02
3. Tag	48,8	13	—
4. Tag	41,5	13	—
5. Tag	41,2	13	—
6. Tag	42,7	13	—
7. Tag	35,0	13	—
8. Tag	41,5	13	—
9. Tag	40,8	13	—
10. Tag	35,8	13	—
11. Tag	31,9	13	—
12. Tag	29,6	13	—
13. Tag	32,7	13	—

relativ kurzer Zeit abgebrochen wurde (50), konnte der Depoteffekt in unseren damaligen Versuchen nicht mit erfaßt werden. Ergänzende Untersuchungen werden

zur Zeit vorgenommen. Inwieweit die Biphasizität der Wirkung des Butylbenzoat darauf beruht, daß dieser Ester relativ bald abgespalten wird und ein Teil sofort zur Wirkung gelangt, der Rest aber in einer Depotform im Gewebe zurückbleibt, muß noch offen bleiben.

Im Gegensatz zum Histamin- und Serotoninantagonismus ist auch bei den geprüften Antiphlogisitika vom Pyrazolontyp der azetylcholinhemmende Effekt z. T. sehr gering oder fehlt ganz. So zeigte das Phenylbutazon mit und ohne Xylokainzusatz am Meerschweinchenasthma keine Hemmwirkung. Der Metabolit I des Phenyl-

Tabelle X
Prednisolon - 21 — p. — tert. butylbenzoat
100 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Azetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	37,9	12	—
1 Std.	38,7	12	—
3 Std.	44,6	12	—
6 Std.	45,0	12	—
2. Tag	43,8	12	—
3. Tag	45,0	12	—
4. Tag	44,6	12	—
5. Tag	49,6	12	—
6. Tag	46,3	12	—
7. Tag	45,4	12	—
8. Tag	48,3	12	—
9. Tag	45,8	12	—
10. Tag	56,7	12	—
11. Tag	42,9	12	—
12. Tag	46,3	12	—
13. Tag	52,1	12	—
14. Tag	42,5	12	—
15. Tag	47,5	12	—
16. Tag	56,7	12	0,05
17. Tag	45,4	12	—
18. Tag	54,2	12	—
19. Tag	53,7	12	—
20. Tag	51,3	12	—
21. Tag	45,8	12	—
22. Tag	36,7	12	—
23. Tag	36,3	12	—
24. Tag	35,4	12	—

Tabelle XI
1,2-Diphenyl — 3,5-dioxo — 4-n butyl-pyrazolidin
30 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Azetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	37,1	12	—
1 Std.	38,8	12	—
3 Std.	34,6	12	—
6 Std.	36,7	12	—
2. Tag	42,1	12	—
3. Tag	37,5	12	—
4. Tag	36,7	12	—
5. Tag	33,8	12	—
6. Tag	36,3	12	—
7. Tag	34,6	12	—

Tabelle XII
Phenylbutazon mit Xylocain
30 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Azetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	32,9	12	—
1 Std.	30,3	12	—
3 Std.	33,8	12	—
6 Std.	33,0	11	—
2. Tag	28,6	11	—
3. Tag	32,3	11	—
4. Tag	28,2	11	—
5. Tag	27,3	11	—
6 Tag	26,4	11	—
7. Tag	27,7	11	—
8. Tag	28,6	11	—
9. Tag	30,9	11	—

Tabelle XIII

1-Phenyl-2- (p-hydoxyphenyl) -3,5-dixo-4n-butyl-pyrazolidinum monohydratum 30 mg/kg

Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Azetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P	Zeit nach Applikation des Medikaments	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden (Azetylcholin)	Anzahl der Versuchstiere	P
Leerwert	30,0	12	—	12. Tag	40,4	12	0,05
1 Std.	35,0	12	—	13. Tag	36,6	12	—
3 Std.	35,0	12	—	14. Tag	34,6	12	—
6 Std.	33,8	12	—	15. Tag	30,4	12	—
2. Tag	32,9	12	—	16. Tag	30,4	12	—
3. Tag	31,7	12	—	17. Tag	32,9	12	—
4. Tag	30,4	12	—	18. Tag	35,4	12	—
5. Tag	37,9	12	—	19. Tag	39,2	12	—
6. Tag	33,1	12	—	20. Tag	32,5	12	—
7. Tag	32,5	12	—	21. Tag	28,3	12	—
8. Tag	32,5	12	—	22. Tag	28,3	12	—
9. Tag	37,9	12	—	23. Tag	27,9	12	—
10. Tag	42,9	12	0,01	24. Tag	27,9	12	—
11. Tag	40,8	12	0,02				

butazon (Tanderil) hatte jedoch einen signifikanten Azetylcholinantagonimus zum Zeitpunkt der bereits früher festgestellten maximalen Wirkung um den zwölften Tag. Damit zeigte das Tanderil in dieser Versuchsanordnung gegenüber dem Phenylbutazon neben gewissen quantitativen insbesondere qualitative Unterschiede. Inwieweit es sich bei der zusätzlichen azetylcholinhemmenden Wirkung des Tanderil lediglich um ein Dosisproblem handelt, oder ob ein grundsätzlicher qualitativer Wirkungsunterschied vorliegt, muß vorläufig offen bleiben. Subletale Dosen von Phenylbutazon hatten jedenfalls keine derartige Wirkung gezeigt. Nach den Untersuchungen von *Schoetensack* (38) besteht im übrigen kein Zusammenhang zwischen zentralerregenden Eigenschaften und antipyretischen Wirkungen von Pyrazolonderivaten. Bezüglich Wirkungsqualitäten und Wirkungsmechanismus dieser beiden Substanzen (Phenylbutazon und Oxyphenbutazon) sei auf die entsprechende Literatur verwiesen. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 39, 40, 43, 44, 45).

Auch die analgetische Wirkung scheint nicht mit der Azetylcholinhemmung parallel zu verlaufen, da Phenylbutazon trotz fehlender azetylcholinhemmender Effekte am Bronchialbaum deutliche analgetische Wirkungen besitzt (47). Inwieweit ein muskelrelaxierender Effekt kausal mit dem Azetylcholinantagonismus zusammenhängt, bleibt noch zu prüfen. Orientierende Untersuchungen scheinen dafür zu sprechen (48).

Interessanterweise besitzt schließlich neben dem Metabolit I des Phenylbutazon und dem Monophenylbutazon (55) das Nikotinsäureamidophenyldimethylpyrazolon ähnliche azetylcholin- wie histamin- und serotoninantagonistische Eigenschaften. Diese Substanz hat eine sehr geringe Toxizität.

Bei antiphlogistisch wirksamen Substanzen mit einem deutlichen Histamin- und Serotoninantagonismus, etwa bei den Glukokortikoiden, sind neben den Permea-

bilitätseffekten auch Wirkungen auf die Mastzellen im Bereich der oberen Luftwege beschrieben (30). So kommt es bei allergischen Prozessen dieser Schleimhautareale zur Eosinophilie und Mastzelldegranulation, offenbar durch häufige Histaminliberierung, andererseits führen Cortisonderivate, etwa beim Asthma (33, 36), zur Abnahme der Mastzellen in diesen Geweben d. h. die Schockgiftdepots nehmen hierbei ab. Inwieweit Antiphlogistika vom Typ des Phenylbutazon, Oxyphenbutazon und Nicopyron ähnliche Wirkungen entfalten können, muß noch ebenso offen bleiben wie die Frage, ob Antiphlogistika die Histaminopexie bzw. das Bindungsvermögen von Bluteiweißkörpern gegenüber anderen Schockgiften erhöhen können (37). Nach *Antweiler* (1b) setzt Phenylbutazon über eine Schädigung von Mastzellen Histamin frei. Der Hemmeffekt des Phenylbutazon auf die anaphylaktische Histaminliberierung im Tierexperiment soll allerdings auf einer Verminderung der Antigenwirksamkeit durch eine direkte Reaktion des Antigenproteins mit dem Pyrazolonderivat beruhen.

Zusammenfassung: Der azetylcholinhemmende Effekt von Glukokortikoidestern mit Sofortwirkung sowie von typischen Depotestern ist geringer als ihr Histamin- und Serotoninantagonismus. Signifikante Schutzeffekte konnten lediglich während des Wirkungsmaximums festgestellt werden.

Phenylbutazon mit und ohne Xylokainzusatz hatte im Gegensatz zum Metaboliten I des Phenylbutazon (Tanderil) keine Hemmeffekte gegenüber Azetylcholin am Meerschweinchenasthma. Das Nikotinsäureamidophenylpyrazolon zeigte als einzige der getesteten Substanzen etwa gleichstarke Effekte im Histamin-, Serotonin- und Azetylcholinasthma.

Summary: The acetylcholine antagonistic effects of glucocorticoids are less than their histamine and serotonine antagonism. This concerns glucocorticoidesters with a rapid onset of action as well as depotesters. A significant protection against an acetylcholine aerosol was observed only during the maximal glucocorticoid effect.

Among the tested pyrazolones the metabolite I of phenylbutazone (Tanderil) showed a distinct acetylcholine antagonism, while phenylbutazone with or without the additional application of xylocaine was not effective in the guinea pig asthma. Nicotinic acid amidophenylpyrazolone was the only substance with nearly the same histamine, serotonine and acetylcholine antagonism.

Literatur

(1a) *Antweiler, H.*: Klin. Wschr. **35**, 1087 (1957). – (1b) *Ders.:* Z. ges. exp. Med. **136**, 42 (1962). – (2) *Barczyk, W.:* Dtsch. Med. J. **11**, 402 (1961). – (3) *Bellac, F.:* Ars. Medici **1**, 35 (1961). – (4) *Brodie, B. B.:* Amer. J. Med. 16, 181 (1954). – (5) *Burns, J. J., T. F. YÜ, P. G. Dayton, A. B. Gutman* und *B. B. Brodie:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **86**, 1 (1960). – (6) *Burns, J. J., K. R. Rose, T. Chenkin, A. Goldman, A. Schulert* und *B. B. Brodie:* J. Pharm. exp. Ther. **109**, 346 (1953). – (7) *Burns, J. J., K. R. Rose, Godwin, J. Reichenthal, F. C. Horning* und *B. B. Brodie:* J. Pharm. exp. Ther. **113**, 481 (1955). – (8) *Burns, J. J., A. Schulert, T. Chenkin, A. Goldman* und *B. B. Brodie*: J. Pharmacol. **106**, 375 (1952). – (9) *Graveri, F., A. M. Crema* und *L. Dormia*: Arzneim.-Forsch. **10**, 925 (1960). – (10) *Desaulles, P. A.* und *R. Meier*: Schweiz. med. Wschr. **87**, 269 (1957). – (11) *Domenjoz, R.*: Arch. exp. Path. u. Pharm. **225**, 14 (1955). – (12) *Ders.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. **86**, 263 (1960). – (13) *Dziuba, K.*: Die Medizinische **38**, 1768 (1959). – (14) *Eichler, O.* und *J. Staib*: Arzneim.-Forsch. **3**, 56 (1954). – (15) *Friebel, H.*: Z. Aerosol-Forsch. **3**, 56 (1954). – (15a) *Friebel, H.* und *H. Flick*: Arch. exp. Path. Pharmakol. **221**, 258 (1954). – (16) *Friebel, H.*: Histamin und anaphylaktischer Schock, Stuttgart, Schattauer-Verlag. – 17) *Gellhorn, E*, und *E. S. Redgate*: Arch. int. Pharmacodyn. **102**, 106 (1955). – (18) *Hargreaves, M. P.* und *C. M. A. Rocha*: J. Med. Porto **40**, 401 (1959). – (19) *Harwerth, H. G.* und *F. Wöhler:* Proc. III. Europ. Rheumat. Congr. Elsevier Amsterdam 613. – (20) *Dies.:* Zschr. Rheumaforsch. **16**, 265 (1957). – (21) *Heiner, K. H.* und *H. J. Heite*: Klin. Wschr. **36**, 370 (1958). – (22) *Herrman, B.*: Med. Exp. **1**, 170 (1959). – (23) *Holgate, J.* and *B. T. Warner*: Brit. J. Pharmacol. and Chemother. **4**, 561 (1960). – (24) *Kersten, H.* und *H. J. Staudinger*: Klin. Wschr. **34**, 523 (1956). – (25) *Dies.*: Zschr. Rheumaforsch. **16**, 259 (1957). – (26) *Korus, W., H. Schriefers* und *W. Dirscherl*: Arzneim.-Forsch. **6**, 596 (1956). – (27) *Küchmeister, H.* und *H. Goldeck:* Ärztl. Forsch. **11**, 544 (1956). – (28) *Lutzmann, L.* und *W. Dirscherl:* Acta endocrinol. (Kbh) **34**, 77 (1960). – (29) *Mason, R. M. A.* und *V. L. Steinberg:* Brit. Med. J. **1960**, 828. – (30) *Messerklinger, W.*: Z. Laryngol. Rhinol. Otol. **39**, 447 (1960). – (31) *Mohring, D.*: Ärztl.. Forsch. **2**, 68 (1958). – (32) *Ders.*: Ärztl. Forsch. **2**, 66 (1958). – (33) *Pearson, D. R. S., J. H. Baylis* und *H. C. Smellie*: Brit. Med. J. **4**, 315 (1961). – (34) *Pulver, R., B. Exer*

und *B. Herrmann*: Schweiz. Med. Wschr. **86**, 1080 (1956). – (35) *v. Rechenberg, H. K.*: Butazolidin (Phenylbutazon), Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1961. – (36) *Saier, M., S. Hecker* und *M. Krupp:* J. Allergy **30**, 61 (1959). – (37) *Scheiffarth, F., L. Zicha, G. Schott, E. Schmid* und *U. Alms*: Arzneim.-Forsch. **11**, 595 (1961). – (38) *Schoetensack, W.*: Arch. exp. Path. Pharm. **4**, 365 (1958). – (39) Schwarz, K.: Klin. Wschr. **38**, 227 (1960). – (40) *Seidel, K.* und *H. Knobloch*: Zschr. Rheumaforsch. **16**, 231 (1957). – (41) *Smith, K. P.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. **86**, 38 (1960). – (42) *Stenger, E. G., K. Mörsdorf* und *R. Domenjoz*: Dtsch. Med. J. **6**, 574 (1955). – (43) *Theobald, W.* und *R. Domenjoz*: Arzneim.-Forsch. **8**, 18 (1958). – (44) *Trethewie, E. R.*: Austral. J. Exp. Biol. **35**, 541 (1957). – (45) *Wilhelmi, G.:* Helv. Physiol. Pharm. Acta **14**, 47 (1956). – (46) *Ders.*: Die Medizinische **50**, 1591 (1952). – (47) *Wolff, G.*: Zschr. Rheumaforsch. **12**, 305 (1953). – (48) *Zicha, L., F. Scheiffarth, E. Schmid, U. Alms* und *G. Schott*: Arzneim.-Forsch. **11**, 598 (1961). – (49) *Zicha, L., F. Scheiffarth, E. Schmid* und *W. Weschta*: Arzneim.-Forsch. **10**, 890 (1960). – (50) *Zicha, L., E. Schmid, F. Scheiffarth, N. Graf* und *H. Koschera*: Arzneim.-Forsch. **10**, 831 (1960). – (51) *Dies.*: Arzneim.-Forsch. **10**, 728 (1960). – (52) *Zicha, L.*: Therapiewoche **10**, 91 (1960). – (53) Ders.: Ther. d. Gegw. **100**, 213 (1961). – (54) *Zicha, L., F. Scheiffarth, K. Metzler* und *M. Schepp*: Arzneim.-Forsch. (im Druck). – (55) *Zicha, L., H. Kratsch* und *P. Miller*: Therapiewoche **12**, 651 (1962).

Anschrift des Verfassers: Dr. L. Zicha, Erlangen, Med. Univ.-Klinik, Krankenhausstraße.

ALLERGIE UND ASTHMA
Jährlich erscheint ein Band mit 6 Heften. Bezugspreis pro Band DM 36,—, zuzüglich Postgebühren

Günther, Kirstein & Wendler, Leipzig O 27, Schönbachstraße 50 (III//18/149). ZLN 1381

Lebenslauf

Am 29. März 1937 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Fritz Schepp und seiner Ehefrau Lisl, geborene Ruppert, in Köln geboren. Von dort kam ich mit meinen Eltern nach Heidenheim / Brenz. Hier begann ich meine Schulzeit. 1949 zogen wir nach Aalen, wo ich im März 1957 die Reife-Prüfung ablegte. Im Sommer-Semester 1957 fing ich in München mit dem Studium der Zahnheilkunde an. Nach dem zweiten Semester wechselte ich an die Universität Erlangen. Dort bestand ich im Sommer 1959 das Physikum und im August 1962 das Staatsexamen.

Herzlich danke ich Herrn Professor Dr. Scheiffarth für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. Henning für die Übernahme des Referats.
Besonders danke ich Herrn Dr. Zicha für seine Unterstützung mit Rat und Tat.